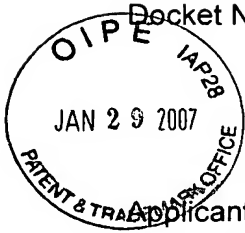


ITW

Docket No.: GRINDEX 1 PCT



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Ivars KALVINSH, et al.
Serial No.: 10/567,130
Filed : February 7, 2006
Title : Meldonium salts, method of their preparation and pharmaceutical composition on their basis.


HON. COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
ALEXANDRIA, VA 22313-1450

CLAIM TO PRIORITY AND FILING OF PRIORITY DOCUMENT
UNDER 37 CFR § 1.55 AND 35 USC § 119

Sir:

Herewith please find certified copies of Latvian priority application Serial No. P-03-87 filed August 4, 2003 and Latvian priority application Serial No. P-03-88 filed August 4, 2003, and certified translations thereof into English, the right of priority of which was claimed upon filing of the above-identified application, and which claim is hereby repeated.

Respectfully submitted,
THE FIRM OF HUESCHEN & SAGE

By: 
G. PATRICK SAGE, ATTORNEY

Dated: January 25, 2007

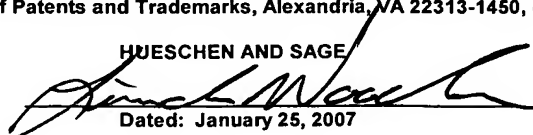
Customer No. 25,666
Seventh Floor, Kalamazoo Building
107 West Michigan Ave.
Kalamazoo, MI 49007
(616) 382-0030

Enclosures: Certified copy of Latvian priority applications Serial No. P-03-87 and P-03-88,
Certified translations thereof into English, and
Return postal card receipt.

CERTIFICATE OF MAILING UNDER 37 CFR 1.8(a)

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first-class mail in an envelope addressed to Commissioner of Patents and Trademarks, Alexandria, VA 22313-1450, on this date.

HUESCHEN AND SAGE


Dated: January 25, 2007

BEST AVAILABLE COPY



LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDE
Patent Office of the Republic of Latvia

APLIECĪBA
Certificate

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

Pieteikuma Nr. P - 03 - 88
Application No.

Apliecinām, ka šeit pievienotie dokumenti ir nākamajā lapā aprakstītā Latvijas Republikas Patentu valdē iesniegtā pieteikuma dokumentu precīzas kopijas:

We hereby certify that the attached documents are true copies from the documents of application described on the following page, as originally filed with the Patent Office of the Republic of Latvia

Latvijas Republikas Patentu valdes direktora uzdevumā
For the Director of the Patent Office of the Republic of Latvia

M. Strautzele
Valsts reģistru un dokumentācijas departamenta direktore
Director of Department of State Registers & Documentation

2006. gada 09. janvārī

BEST AVAILABLE COPY

LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDE

Rīga, Cīrodes iela 7(70)
✉ Pasta adrese:
a/k 824, Rīga, LV 1010 Latvija

Telefons: 7099618
Fax +371 7099650

APLIECĪBAS 2. LAPA
Sheet 2 of the Certificate

IZRAKSTS NO REGISTRA
Extract of Register

Mūsu šifrs
P-03-88

Mūsu datums
04.08.2003

(21) Pieteikuma numurs:
Application number:

P-03-88

(22) Pieteikuma datums:
Date of filing :

2003. gada 04. augusts

(71) Pieteicājs(i):
Applicant(s):

**Publiskā akciju sabiedrība "Grindeks"; Krustpils iela 53,
Rīga LV-1057, LV**

(54) Izgudrojuma nosaukums:
Title of the invention:

**3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnīl)propionāta prolongētas
iedarbības sāļi, to iegūšanas paņēmieni un
farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes**

IZRAKSTA BEIGAS
End of Extract



Adresāts:

Kaspars PUBULIS, GRINDEKS, publiskā A/S
Krustpils iela 53
Rīga, LV-1057
Latvija

PAZIŅOJUMS (R2)

Jūsu šifrs

PG/PT-MILD-2

Mūsu šifrs

P-03-88

Mūsu datums

04.08.2003

Informējam Jūs, ka sakarā ar zemākminēto pieteikumu par izgudrojuma patenta izsniegšanu

(21) Pieteik. P-03-88

(22) Pieteik. dat. 04.08.2003

(72) izgudrotājs

Ivars KALVIŅŠ, Lībiešu iela 25, Ikšķile, LV-5052, LV

Anatolijs BIRMANS, Ozolciema iela 46/3-15, Rīga, LV-1058, LV

(71) pieteicējs

GRINDEKS, publiskā A/S, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, LV

(54) 3-(2,2,2-Trimetilhidrazinij)propionāta prolongētas iedarbības sāļi, to iegūšanas paņēmieni un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes

(lūdzam Jūs informēt Patentu valdi par ievērotajām kļūdām)

Latvijas Republikas Patentu valdē ir saņemti sekojoši materiāli:

iesniegums par patenta izdošanu izgudrojumam

3 eks.

dokuments par pieteikuma nodevas samaksu

Ls 50,- + Ls 150,-

izgudrojuma apraksts

3 eks.

izgudrojuma formula

3 eks.

izgudrojuma referāts

3 eks.

citi dokumenti

diskete

Valsts Reģistru nodala



Eksperte

A.Dišlere

SAŅEMŠANAS DATUMS	SAŅEMŠANAS Nr. <i>P-03-88</i>	21 PIETEIKUMA Nr.
22 PIETEIKUMA DATUMS	51 ISK INDEKSI	TRŪKSTOŠO DOK. SAŅEMŠANAS DATUMS PAPILDINĀJUMU SAŅEMŠANAS DATUMS

**LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDEI**

Citadeles iela 7/70, Rīga
Pasta adrese:
a/k 824, Rīga, LV-1010, Latvija
Tālr.: +371 7027676
Fakss: +371 7027690

IESNIEGUMS
PAR PATENTA PIEŠKIRŠANU
IZGUDROJUMAM
PATENT
APPLICATION

PIETEIKUMA ŠIFRS
(JA VĒLAMS)

[PG/PT-MILD-2]

54. UZ PIEVIENOTO DOKUMENTU PAMATA LŪDZU PIEŠKIRT PATENTU IZGUDROJUMAM AR NOSAUKUMU

3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnij)propionāta prolongētas iedarbības sāļi, to iegūšanas paņēmieni un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes.

71 IZGUDROJUMA PIETEICĒJS / PIETEICĒJI (PAREDZAMĀIS PATENTA ĪPAŠNIEKS / ĪPAŠNIEKI)
(JURIDISKĀM PERS. – UZŅĒMUMA NOSAUKUMS; FIZISKĀM PERS. – VĀRDS, UZVĀRDS)
Publiskā akciju sabiedrība "Grindeks"

DZĪVES / ATRAŠANĀS VIETA, VALSTS (KODS)

Krustpils 53, Rīga, LV-1057,
Latvija, LV

LŪDZU NOTEIKT IZGUDROJUMA PRIORITĀTI

☐ KONVENCIJAS PRIORITĀTE

31 DOK. Nr.

33 VALSTS (KODS)

32 DATUMS

☐ IZSTĀDES PRIORITĀTE; DOKUMENTA VEIDS

23 DATUMS

72 IZGUDROTĀJS / IZGUDROTĀJI
(VĀRDS, UZVĀRDS)

Ivars Kalviņš

Anatolijs Birmans

DZĪVES VIETA, VALSTS (KODS)

Lībiešu iela 25, Ikšķile, Latvija
(LV)

Ozolciema iela 46/3-15, Rīga,
Latvija (LV)

ŠIS IESNIEGUMS ATTIECAS UZ

☐ IZDALĪTU PIETEIKUMU

62 PAMATPIETEIKUMA Nr.

PAMATPIETEIKUMA DATUMS

74 PĀRSTĀVIS (Vārds, Uzvārds)

ADRESE, VALSTS (KODS)

REGISTRA Nr.

ĢEN. PILNVARAS Nr.

DATUMS

TĀLRUNIS

5

70 ADRESE SAKARĀ
(ADRESĀTA Vārds, Uzvārds)

Kaspars Pubulis

ADRESE, PASTA INDEKSS

Krustpils 53, Rīga, LV-
1057 Latvija

10

TĀLRUNIS 3717083506 FAKSS 3717139948

15

PIELIKUMĀ:

1. ☒ IZGUDROJUMA APRAKSTS
2. ☒ IZGUDROJUMA FORMULA
3. ☐ RASĒJUMI U. TML. MATERIĀLI
4. ☐ DOKUMENTU TULKOJUMI LATVIEŠU VALODĀ
5. ☒ KOPSAVILKUMS
6. ☒ DOKUMENTS PAR NODEVAS SAMAKSU
7. ☐ DOKUMENTS PAR PRIORITĀTES TIESĪBĀM
8. ☐ TIESĪBU NODOŠANAS AKTS VAI TML. DOKUMENTS
9. ☐ PILNVARA
10. ☒ CITI DOKUMENTI (NOSAUKT): PC diskete 1.gab.

UZ 8 LAPĀM 3 EKS.

UZ 3 LAPĀM 3 EKS.

UZ LAPĀM 3 EKS.

UZ LAPĀM 3 EKS.

3 EKS.

1 EKS.

1 EKS.

1 EKS.

1 EKS.

20

25

PIETEICĒJA / PĀRSTĀVJA
PARAKSTS

Vārds, Uzvārds, Amats

Valdis Jākobsons, valdes priekšs.

(Z.V.)

AIZPILDĪŠANAS DATUMS 04.08.2003

30

LŪDZU NEUZRĀDĪT MANI KĀ IZGUDROJUMA AUTORU DOKUMENTOS UN MATERIĀLOS, KAS ATTIECAS UZ PATENTA
IZDOŠANU ŠIM IZGUDROJUMAM.

PARAKSTS, PARAKSTI

Vārds, Uzvārds

IZGUDROJUMA APRAKSTS

3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnīj)propionāta prolongētas iedarbības sāļi, to iegūšanas paņēmieni un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes.

Izgudrojums attiecas uz 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnīj)propionāta prolongētas iedarbības farmaceitisko kompozīciju ražošanai piemērotiem sāļiem ar kopējo formulu, $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X^- ir skābju anjons, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no monoaiizvietotas fumārskābes, monoaiizvietotas fosforskābes, monoaiizvietotas skābeņskābes, monoaiizvietotas maleīnskābes un mono un/vai divaiizvietotas galaktārskābes, pamoīkskābes un orotskābes.

Šis izgudrojums attiecas arī uz šādu sāļu iegūšanas paņēmieni un uz prolongētas iedarbības farmaceitiskajām kompozīcijām, kas satur šos sāļus.

3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija) propionāts ir atklāts ASV patentā Nr.4481218.

Ir labi zināms, ka 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāts tā dihidrāta formā (ši viela pazīstama ar starptautisko nepatentēto nosaukumu Meldonium), tiek plaši lietots kā viela, kas regulē karnitīna un gamma-butirotbetaīna koncentrāciju attiecības organismā un tādējādi arī tauksābju beta-oksidācijas ātrumu (*Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I.* Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect.. Review. // Trends Cardiovasc.Med. – 2002. – Vol. 12, N.6. – P. 275-279. *Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B.* The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz, 2002. – Vol. 27, N.7. – P. 621-636. Mildronate, Met-88. Drugs Fut. 2001, 26(1), p.82).

Pateicoties šīm īpašībām, Meldonium (ar reģistrētu preču zīmi „MILDRONĀTS® MILDRONATE®, МИЛДРОНАТ®”) tiek plaši lietots medicīnā kā antiīšēmisks un stressprotektīvs līdzeklis pie dažādām sirds asinsvadu saslimšanām un citām patoloģijām, kas saistītas ar audu išēmizāciju. (P.C.Карпов, О.А.Кошельская, А.В.Врублевский, А.А.Соколов, А.Т.Тепляков, И.Скарда, В.Дзерве, Д.Клинкаре, А.Витолс, У.Калниньш, И.Калвиньш, Л.Матвея, Д.Урбане. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 2000, Vol.6, - P.69-74.)

(angliski: R.S.Karpov, O.A.Koshelskaya, A.V.Vrublevsky, A.A.Sokolov, A.T.Tepliyakov, I.Skarda, V.Dzerve, D.Klintsare, A.Vitols, I.Kalvinsh, L.Matveyeva, D.Urbane. Clinical efficacy and safety of Mildronate in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. Kardiologiya, 2000, Vol.6, - P.69-74.).

Tomēr viens no galvenajiem no Meldoniuma trūkumiem ir tas, ka to klīnikā jālieto 2-4 reizes dienā, jo tā pusizvadīšanās laiks cilvēkiem ir 4-10 stundas (V.Dzērve. Mildronāts. PAS "Grindeks", 1999, 12. lpp., kaut arī eksperimentos ar žurkām tas ir lielāks (K.Yoshisue, Y.Yamomoto, K.Yoshida, M.saeki, Y.Minami, Y.Esumi, Y.Kawaguchi. Pharmacokinetics and biological fate of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate dihydrate (MET-88), a novel cardioprotective agent, in rats. Drug Metabolism and Disposition, vol.28, No6, 687-694). М.Д. Машковский. Лекарственные средства 14-ое изд. том.2, стр.168).

Tā kā Meldoniuma kristālhidrāts nav piemērots perorālai ievadīšanai vienreiz dienā, tad šī izgudrojuma mērķis bija atrast Meldoniuma citas farmakoloģiski akceptējamās savienojumu formas, kuras būtu piemērotas ievadīšanai vienreiz dienā. Ir zināms, ka aminoskābju betaīnu sāļi parasti ir vielas, kas labi šķīst ūdenī. Tāpēc to iegūšanai izvēloties farmakoloģiski akceptējamās skābes, šo sāļu uzsūkšanās un izvadīšanās farmakokinētiskajām un farmakokinētika un bioloģiskā iedarbība parasti īpaši neatšķiras no to veidojošā izejas savienojuma iedarbības.

Arī vairumam no Meldoniuma sāļiem to farmakokinētiskās īpašības praktiski neatšķiras no Meldoniuma dihidrātam aprakstītajām. Līdz ar to šo sāļu lietošanai farmaceitisko kompozīciju izgatavošanai nav priekšrocību attiecībā uz Meldoniuma dihidrātu.

Pārsteidzošā kārtā mēs negaidīti atklājām, ka šajā ziņā izņēmums ir dažu farmaceitiski akceptējamo daudzbāzisko skābju Meldoniuma sāļi, kas, kaut arī labi šķīst ūdenī, būtiski atšķiras ar to farmakodinamiskajām īpašībām no Meldoniuma dihidrāta.

Tas bija visai negaidīts atklājums, jo nav nekāda teorētiska pamatojuma tam, kāpēc varētu sagaidīt, ka Meldoniuma sāļiem, ja tie labi šķīst ūdenī, būtu jāatšķiras no Meldoniuma pēc to uzsūkšanās vai izvadīšanās ātruma.

Tomēr augšminēto sāļu vidū mums izdevās atklāt specifiskus Meldoniuma sāļus, kuru farmakokinētika un farmakodinamika atļauj tos lietot vienreiz dienā.

Šo sāļu iegūšanai var lietot sekojošus paņēmienus. Meldoniuma dihidrātu izšķīdina ūdenī vai citā piemērotā šķīdinātājā un tam pievieno ekvimolāru daudzumu skābes, kas izvēlēta no rindas, kas sastāv no galaktārskābes, pamoīkskābes, fumārskābes, fosforskābes, sērskābes, asparagīnskābes, citronskābes, pienskābes, maleīnskābes, skābeņskābes vai ūrotskābes (pēdējo ņem pusmolārā daudzumā) un maisa pie temperatūras no 20 līdz 50 grādiem pēc Celsija līdz izveidojas attiecīgā sāls. Otrajā tehnoloģiskajā stādijā Meldoniuma sāļus ietvaicē līdz sausam vai liofilizē, ja tas nepieciešams. Trešajā tehnoloģiskajā stādijā, ja nepieciešams, iegūtos sāļus pārkristalizē no piemērota šķīdinātāja.

Minētos sāļus var iegūt arī no Meldoniuma ražošanas pusprodukta – 3(2,2,2,-trimetilhidrazīnij)propionāta metil- vai etilēstera attiecīgajiem sāļiem, pirmajā tehnoloģiskajā stādijā tos sildot ūdens vai ūdens – spirta šķīdumos ar attiecīgajām skābēm un tālāk apstrādājot, izdalot un attīrot analogi pirmajam iegūšanas paņēmienam.

Sekojoši, bet nelimitējoši piemēri ilustrē dažu Meldoniuma sāļu iegūšanu atbilstoši šim izgudrojumam.

Vispārējā sāļu iegūšanas metode no Meldoniuma dihidrāta. Meldoniuma dihidrātu un skābi maisot izšķīdina nelielā daudzumā ūdens pie 40-50°C. Iegūto šķīdumu ietvaicē vakuumā pie 40-50°C. Iegūtajai masai (visbiežāk tas ir viskozs sīrups) pievieno acetonu vai acetonitrilu un saberž. Izkritušo kristālisko masu maisa acetona vai acetonitrilā vairākas stundas, filtrē, mazgā ar acetonu vai acetonitrilu, žāvē vakuumā istabas temperatūrā.

Patentējamo izgudrojumu ilustrē, bet neierobežo sekojoši sāļu iegūšanas piemēri:

Meldoniuma orotāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 211-214°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.56 (2H, t, CH_2COO^-); 3.29 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.18 (1H, s, $-\text{CH}=\text{}$). Atrasts, %: C 43.78; H 6.01; N 18.48. Aprēķināts, %: C 43.71; H 6.00; N 18.53.

Meldoniuma fosfāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 158-160°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.60 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 29.64; H 7.05; N 11.33. Aprēķināts, %: C 29.51; H 7.02; N 11.47.

Meldoniuma fumarāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 140-142°C. ^1H NMR spektrs, δ , ppm: 2.57 (2H, t, CH_2); 3.29 (2H, t, CH_2); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.72 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 45.46; H 6.94; N 10.72. Aprēķināts, %: C 45.80; H 6.92; N 10.68.

Meldoniuma oksalāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 123-125°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.61 (2H, t, CH_2COO^-); 3.30 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 40.86; H 6.82; N 11.78. Aprēķināts, %: C 40.68; H 6.83; N 11.86.

Meldoniuma maleāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 98-100°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.60 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, NCH_2); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.35 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 45.93; H 6.95; N 10.65. Aprēķināts, %: C 45.80; H 6.92; N 10.68.

Meldoniuma orotāts (2:1). $T_{\text{kuš}}$ 148-150°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.49 (4H, t, CH_2COO^-); 3.27 (4H, t, CH_2N); 3.35 (18H, s, Me_3N^+); 6.18 (1H, s, $-\text{CH}=\text{}$). Atrasts, %: C 42.34; H 7.45; N 17.41. Aprēķināts, %: C 42.14; H 7.49; N 17.35.

Meldoniuma mukāts (galaktarāts; 2:1; $\times\text{H}_2\text{O}$). $T_{\text{kuš}}$ 152-154°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.46 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$); 3.26 (4H, t, $2 \times \text{NCH}_2$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$); 3.98 un 4.31 - divi zemas intensitātes singleti, mukskābes protoni. Atrasts, %: C 42.13; H 7.58; N 10.77. Aprēķināts, %: C 41.53; H 7.75; N 10.76.

Meldoniuma pamoāts (1:1; $\times\text{H}_2\text{O}$). Meldoniuma dihidrātu (5.46 g, 30 mmol) un pamojskābi (5.82 g, 15 mmol) sajauc ar ūdeni un acetonu (15 + 15 ml), iegūto suspensiju ietvaicē, atlikušajai viskozai masai pielej klāt 30-40 ml toluola,

saberž un atkārtoti ietvaicē. Ja atlikums nav pietiekami sauss, apstrādi ar toluolu atkārtoti. $T_{\text{kuš}}$ 128-133°C (sadal.). ^1H NMR spektrs ($\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 2.41 (2H, t, CH_2COO^-); 3.14 (2H, t, CH_2N); 3.25 (9H, s, Me_3N^+); 4.75 (2H, s, $-\text{CH}_2-(\text{pam.})$); 7.12 (2H, t, H_{arom}); 7.26 (2H, td, H_{arom}); 7.77 (2H, d, H_{arom}); 8.18 (2H, d, H_{arom}); 8.35 (2H, s, H_{arom}). Atrasts, %: C 62,90; H 5,83; N 4,98. Aprēķināts, %: C 63,07; H 5,84; N 5,07

Meldoniuma sulfāts (2:1). $T_{\text{kuš}}$ 180-182°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.60 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$); 3.30 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$). Atrasts, %: C 37.08; H 7.73; N 14.29; S 8.20. Aprēķināts: C 36.91; H 7.74; N 14.35; S 8.21.

Meldoniuma dihloroacetāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 86-88°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.61 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.05 (1H, s, $-\text{CHCl}_2$). Atrasts, %: C 35.13; H 5.85; N 10.10. Aprēķināts: C 34.92; H 5.86; N 10.18.

Meldoniuma mukāts (galaktarāts; 1:1). $T_{\text{kuš}}$ 152-154°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.47 (2H, t, CH_2COO^-); 3.26 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.71 and 3.98 - divi zemas intensitātes singleti, mazšķīstošas mukskābes protoni. Atrasts, %: C 40.22; H 6.75; N 7,75%. Aprēķināts, %: C 40,22; H 6,79; N 7,86

Meldoniuma fumarāts (2:1). $T_{\text{kuš}}$ 156-158°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.53 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{mildr.})$); 3.29 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{mildr.})$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$); 6.65 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{fumārsk.})$). Atrasts, %: C 46.68; H 7.91; N 13.69. Aprēķināts, %: C 47.05; H 7.90; N 13.72.

Meldoniuma 2-aminoetānsulfonāts (taurāts; 1:1; $\times 1.5\text{H}_2\text{O}$). $T_{\text{kuš}}$ 190-193°C (ar sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.38 (2H, t, CH_2COO^-); 3.18-3.30 (4H, m, $\text{NCH}_2(\text{meld.}) + \text{CH}_2(\text{taur.})$); 3.34 (9H, s, Me_3N^+); 3.42 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{taur.})$). Atrasts, %: C 32.40; H 8.16; N 13.98; S 10.60. Aprēķināts, %: C 32.21; H 8.11; N 14.08; S 10.75.

Meldoniuma maleāts (2:1). $T_{\text{kuš}}$ 104-106°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.54 (4H, t, CH_2COO^-); 3.30 (4H, t, CH_2N); 3.35 (18H, s, Me_3N^+); 6.42 (2H, s, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Atrasts, %: C 46.59; H 7.88; N 13.50. Aprēķināts: C 47.05; H 7.90; N 13.72. Sākotnējais H_2O saturs paraugā 1.3595%;

Meldoniuma L-(+)-aspartāts (1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). $T_{\text{kuš}}$ 146-148°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.49 (2H, t, CH_2COO^-); 2.70-2.99 (2H, m, $\text{CH}_{2(\text{asp.})}$); 3.27 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.95 (1H, dd, CHNH_2). Atrasts, %: C 37.71; H 7.85; N 13.03. Aprēķināts, %: C 38.09; H 7.99; N 13.33.

Meldoniuma kreatināts (1:1; $\times 3\text{H}_2\text{O}$). $T_{\text{kuš}}$ 227-228°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.38 (2H, t, CH_2COO^-); 3.03 (3H, s, $\text{NMe}_{(\text{kreatīns})}$); 3.22 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.92 (2H, s, $\text{NCH}_{2(\text{kreatīns})}$).

Meldoniuma sulfāts (1:1). $T_{\text{kuš}}$ 98-100°C. ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.62 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 29.23; H 6.57; N 11.17; S 13.10. Aprēķināts: C 29.50; H 6.60; N 11.47; S 13.13.

Meldoniuma magnija sukcīnāts (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). (sk. Meldoniuma-magnija tartrāts). $T_{\text{kuš}}$ 135-140°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.39 (2H, t, CH_2COO^-); 2.46 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (dzintarsk.)); 3.22 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

Meldoniuma magnija citrāts (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). (sk. Meldoniuma-magnija tartrāts). $T_{\text{kuš}}$ 195-200°C (sadal.). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.48 (2H, t, CH_2COO^-); 2.75 (4H, dd, $2\times\text{CH}_{2(\text{citr.})}$); 3.26 (2H, t, CH_2N); 3.34 (9H, s, Me_3N^+). Atrasts, %: C 36.58; H 6.09; N 6.96.

Daudzi Meldoniuma sāļi to augstā higroskopiskuma dēļ pat pēc vairākkārtīgas apstrādes ar sausu acetonu un ilgstošas stāvēšanas aukstumā veido viskozas sīrupa vai stiklveida masas, piemēram:

Meldoniuma citrāts (1:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.56 (2H, t, CH_2COO^-); 2.85 (4H, dd, $2\times\text{CH}_{2(\text{citr.})}$); 3.28 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

Meldoniuma citrāts (2:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.51 (4H, t, $2\times\text{CH}_2\text{COO}^-$); 2.81 (4H, dd, $2\times\text{CH}_{2(\text{citr.})}$); 3.26 (4H, t, $2\times\text{CH}_2\text{N}$); 3.35 (18H, s, $2\times\text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldoniuma sukcīnāts (1:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.51 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{meldon.})}$); 2.60 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (dzintarskābe)); 3.27 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{meldon.})}$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

Meldoniuma sukcināts (2:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.47 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{meldon.})$); 2.59 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{dzintarskābe})$); 3.29 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldoniuma adipināts (2:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 1.55-1.70 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2(\text{adip.})$); 2.28-2.39 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2(\text{adip.})$); 2.45 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.24 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.34 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldoniuma tartrāts (1:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 2.57 (2H, t, CH_2COO^-); 3.29 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.55 (2H, s, $\text{CH}(\text{vīnsk.})$).

Meldoniuma laktāts (1:1). ^1H NMR spektrs (D_2O), δ , ppm: 1.33-1.48 (3H, m, $\text{Me}(\text{piensk.})$); 2.50 (2H, t, CH_2COO^-); 3.26 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{mildr.})$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.21 (1H, kv, $\text{CH}(\text{piensk.})$).

Šis izgudrojums attiecas arī uz prolongētas iedarbības farmaceitiskajām kompozīcijām, kas kā aktīvo vielu satur vismaz vienu no izgudrojumā minētajiem Meldoniuma sāļiem un farmaceitiski akceptējamās cietās un (vai) šķidrās palīgvielas, kādas lieto zāļu formu izgatavošanā. Priekšroka tiek dota cietajām kompozīcijām, kuras ir piemērotas, lai izgatavotu orāli ievadāmas ārstnieciskās formas, kā arī sīrupiem un šķīdumiem, kas satur patentējamās sāļus un palīgvielas.

Piemēram, viena no iespējamām farmaceitiskajām kompozīcijām, kas ilustrē doto izgudrojumu, ir sekojoša kompozīcija tablešu ražošanai:

Meldoniuma prolongētas iedarbības sāls

atbilstoši izgudrojumam	mg 500
Ciete	mg 20
Talks	mg 10
Ca-stearāts	mg 1
Kopā	mg 531

Kapsulu ražošanai piemērotas kompozīcijas sastāva ilustrācija ir sekojoša:

Meldoniuma prolongētas iedarbības sāls

atbilstoši izgudrojumam	mg 500
Laktoze	mg 66

-8-

Ciete	mg 26
Talks	mg 7
Ca-stearāts	mg 3
Kopā	mg 602

Gadījumā, ja aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas injekciju veidā vai pilienu, sīrupa vai dzēriena veidā perorāli, farmaceitiskā kompozīcija satur Meldoniuma prolongētas iedarbības sāli pēc šī izgudrojuma pēc kopējā daudzuma 0,5 līdz 60% pēc svara un kādu no farmaceitiski pieļaujamiem šķīdinātājiem, piemēram - destilētu ūdeni, izotonisko, glikozes vai buferšķīdumu.

Gadījumā, kad aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas tabletēs, kapletēs, dražejās, granulās, pulveros vai kapsulās, tās satur Meldoniuma prolongētas iedarbības sāli pēc kopējā daudzuma no 0,5 līdz 5 gr tabletē, kapletē, dražejā, kapsulā vai vienā porcijā pulvera vai granulu.

IZGUDROJUMA FORMULA

1. 3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnij)propionāta sāļi ar kopējo formulu: $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X^- ir farmaceitiskai lietošanai piemērotas skābes anjons, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no skābā orotāta, orotāta, skābā fosfāta, skābā fumarāta, skābā oksalāta, skābā maleāta, galaktarāta un/vai pamoāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta dihidrāta ar to, ka tie ir piemēroti vienreiz dienā ievadīšanas farmaceitisko kompozīciju ražošanai.
2. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais orotāts
3. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais fumarāts.
4. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais fosfāts.
5. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais oksalāts
6. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais maleāts
7. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais pamoāts
8. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta orotāts
9. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta galaktarāts
10. Sāļi ar kopējo formulu $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X^- ir farmaceitiskai lietošanai piemērotas skābes anjons, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no sulfāta, dihloraacetāta, skābā galaktarāta, fumarāta, taurāta, maleāta, skābā aspartāta, kreatināta, skābā sulfāta, magnija sukcināta, skābā citrāta, citrāta, sukcināta, skābā sukcināta, adipināta, skābā tartrāta

un laktāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta dihidrāta ar paaugstinātu termisko izturību.

11. Farmaceitiska kompozīcija, kas atšķiras ar to, ka bez farmaceitiski pieļaujamām pildvielām un (vai) šķīdinātājiem tā kā darbīgo vielu satur vismaz vienu 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta prolongētas iedarbības sāli pēc punkta 1.-10. 0,5-95% pēc svara.
12. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 11, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta perorālai vai sublingvālai ievadīšanai un tai ir tabletes (ar vai bez pārklājuma), kapsulas, kapletes, daržejas, granulas, pulvera vai šķīduma forma, kura satur darbīgo vielu 0,1-5,0 gr pēc svara katrā tabletē, kapsulā, dražejā, granulu vai pulvera devā, vai arī tas ir 0,5-40% šķīdums vai sīrups perorālai ievadīšanai.
13. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 11 vai punkta 12, kas atšķiras ar to, ka farmaceitiski pieļaujamās pildvielas izvēlētas no vielu grupas, kas sastāv no stearīnskābes un tās sāļiem, laktozes, glikozes, saharozes, cietes, talka, augu eļļām, polietilēnglikoliem, mikrokristāliskās celulozes, aerosola, aromatizatoriem, garšvielām, krāsvielām, etilspirta un ūdens, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.
14. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta parenterālai ievadīšanai un tai ir injekciju šķīduma forma, kas satur darbīgo vielu 5-40% pēc svara un farmaceitiski pieļaujamu šķīdinātāju.
15. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 14, kas atšķiras ar to, ka farmaceitiski pieļaujamais šķīdinātājs ir izvēlēts no šķīdinātāju grupas, kas satur destilētu ūdeni, izotonisko šķīdumu, buferšķīdumu vai glikozes šķīdumu, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.
16. Farmāceitiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta darbīgās vielas transkutānai ievadīšanai un tai ir ziedes, krēma, gela, emulsijas, šķīduma vai plākstera forma, kas satur darbīgo vielu 0,5-40 % pēc svara un farmaceitiski pieļaujamās pildvielas.
17. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 16, kas atšķiras ar to, ka farmaceitiski

pieļaujamas pildvielas ir izvēlētas no grupas, kas sastāv no ūdens, polietilēnglikoliem ar molmasu 400, 1500 un 4000, augu eļļām, taukiem, glicerīna, konservantiem, emulgatoriem, stabilizatoriem, poraina polimēra materiāla, dimetilsulfoksīda, spirta un ūdens, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.

18. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta darbīgās vielas rektālai ievadīšanai supozitoriju vai mikroklizmu veidā, kas satur darbīgo vielu 0,5-40% pēc svara un farmaceitiski pieļaujamas pildvielas.

19. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 18, kas atšķiras ar to, ka, farmaceitiski pieļaujamās pildvielas izvēlētas no grupas, kas sastāv no ūdens, polietilēnglikoliem ar molmasu 400, 1500 un 4000, augu eļļām, taukiem, glicerīna, ūdens, konservantiem, emulgatoriem un stabilizatoriem, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.

20. Sāļu pēc punkta 1-10 iegūšanas paņēmieni, kas atšķiras ar to, ka patentējamās sāļus iegūst no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta dihidrāta un attiecīgās farmaceitiski akceptējamās skābes, tos pie temperatūras no 20-50°C sajaucot minimāli iespējamā daudzumā piemērota šķīdinātāja, kas izvēlēts no polāro šķīdinātāju grupas, kas sastāv no ūdens, acetona vai dimetilsulfoksīda, un pēc reakcijas beigām produktu izdalot un attīrot ar pazīstamiem tehnoloģiskiem paņēmieniem.

KOPSAVILKUMS

Aprakstīti jauni 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sāļi un to iegūšanas paņēmieni un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes. Sāļu kopējā formula ir $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, kur X^- ir skābes anjons ir izvēlēts no farmaceitiski akceptējamu skābju grupas. Īpaši piemēroti dažādu ārstniecisko formu ražošanā ir prolongētas iedarbības skābie fumārskābes, fosforskābes, orotskābes, skābeņskābes, maleīnskābes, pamoīkskābes 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sāļi, kā arī 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta orotāts un galaktarāts. Izgudrojumā aprakstītas arī jaunas farmaceitiskas kompozīcijas, kas satur prolongētas iedarbības 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sāļus orālai, parenterālai, subkutānai, transdermālai vai rektālai ievadīšanai.

Prakses vietā Rīgā, Blaumaņa ielā 21, 2006. gada 16. janvārī, es, zvērināts notārs Dace Čaklā, apliecinu šī noraksta atbilstību uzrādītajam dokumentam. Uzrādītajā dokumentā labojumu, svītrojumu, piemetinājumu, dzēsumu un citu īpatnību nebija. Dokumentu apliecināšanai uzrādīja zvērināts tulks **NADEŽDA KĻIMOVIČA**.
Zvērināts notārs nepārbauda iesniegto dokumentu izdošanas likumību, bet pārbauda tikai to atbilstību uzrādītajiem dokumentiem (Notariāta likuma 119. pants.)

Iereģistrēts ar Nr. 1235

Iekasēts:

valsts nodeva Ls 0,85

amatatlīdzība Ls 5,10

PVN 18 % Ls 0,92

kopā Ls 6,87



Zvērināts notārs

Dace Čaklā

Caurauklotas un numurētas
(septiņpadsmit)

Zvērināts notārs

Dace Čaklā



PATENT OFFICE OF THE REPUBLIC OF LATVIA

CERTIFICATE

Application No. P – 03 – 88

We hereby certify that the attached documents are true copies from the documents of application described on the following page, as originally filed with the Patent Office of the Republic of Latvia

For the Director of the Patent Office of the Republic of Latvia

paraksts

M. Strautzele
Director of Department of State Registers & Documentation

Riga, 9 January 2006

Sheet 2 of the Certificate

Extract of Register

Our code
P-03-88

Our date
2003-08-04

(21) Application number: **P-03-88**

(22) Date of filing: **4 August 2003**

(71) Applicant(s): **Public Joint Stock Company "Grindeks"; Krustpils Street
53, Riga, LV-1057, LV**

(54) Title of the invention: **3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) Propionate Salts of Prolonged
Efficacy, Method of Producing and Pharmaceutical
Compositions Made on Their Basis.**

End of Extract

Stamp: *PATENT OFFICE OF THE REPUBLIC OF LATVIA*

PATENT OFFICE OF THE REPUBLIC OF LATVIA
Citadeles Street 7 (70), Riga
Post address:
P.O.box 824, Riga, LV-1010, Latvia
Telephone: 7027643
Fax + 371 7027690

Addressee:

Kaspars PUBULIS, GRINDEKS, public JSC
Krustpils Street 53
Riga, LV-1057
Latvia
STATEMENT (R2)

Your code
PG/PT-MILD-2

Our code
P-03-88

Our date
2003-08-04

We would like to inform you regarding your aforementioned application on issuing of invention patent

- (21) Application P-03-88
(22) Date of filing 2003-08-04
(72) inventor
Ivars KALVINŠ, Lībiešu Street 25, Ikšķile, LV-5052, LV
Anatolijs BIRMANS, Ozolciema Street 46/3-15, Riga, LV-1058, LV
(71) applicant
GRINDEKS, public JSC, Krustpils Street 53, Riga, LV-1057, LV
(54) **3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) Propionate Salts of Prolonged Efficacy, Method of Producing and Pharmaceutical Compositions Made on Their Basis**

(please, inform the Patent Office on noticed mistakes)
The Patent Office of the Republic of Latvia has received following documents:

application for issuing of patent for invention	3 copies
document on payment of application duty	LVL 50,- + LVL 150,-
description of invention	3 copies
claims of invention	3 copies
report on invention	3 copies
other documents	floppy disc

The State Register Department
Stamp: THE STATE REGISTER
PATENT OFFICE

Expert (signature) A.Dišlere

DATE OF RECEPTION	RECEPRION No. P-03-88	[21] Application No.
[22] DATE OF APPLICATION	[51] ISK CODES	RECEPTION DATE OF MISSING DOCUMENTS DATE OF RECEIVING SUPPLEMENTATIONS

**To PATENT OFFICE OF
THE REPUBLIC OF LATVIA**

Citadeles Street 7/70, Riga
Post address:
P.O.box 824, Riga, LV-1010, Latvia
Telephone: + 371 7027676
Fax + 371 7027690

**APPLICATION
FOR GRANTING OF PATENT FOR
INVENTION**

PATENT
APPLICATION

CODE OF APPLIC. [PG/PT-MILD-2]
(IF NEEDED)

[54] ON THE GROUNDS OF THE ENCLOSED DOCUMENTS, PLEASE, GRANT THE PATENT FOR THE INVENTION UNDER THE TITLE 3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) Propionate Salts of Prolonged Efficacy, Method of Producing and Pharmaceutical Compositions Made on Their Basis		
[71] APPLICANT OF INVENTION / APPLICANTS (ENVISAGED OWNER OF INVENTION/OWNERS) (LEGAL PERSON.- TITLE OF THE COMPANY; PHYSICAL PERS.- NAME, SURNAME) Public Joint Stock Company "Grindeks"		ADDRESS OF RESIDENCE /LOCATION, STATE (CODE) Krustpils 53, Riga, LV-1057, Latvia, LV
PLEASE SET THE PRIORITY OF INVENTION [] CONVENTIONAL PRIORITY		
[31] DOC No.	[33] STATE (CODE)	[32] DATE
[] PREPARATION PRIORITY; KIND OF DOCUMENT		[23] DATE
[72] INVENTOR / INVENTORS (name, surname) Ivars Kalviņš Anatolijs Birmans		RESIDENCE, STATE (CODE) Lībiešu Street 25, Ikšķile, Latvia (LV) Ozolciema Street 46/3-15, Riga, Latvia (LV)

DESCRIPTION OF INVENTION

3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) Propionate Salts of Prolonged Efficacy; Method of Preparation and Pharmaceutical Compositions Made on Their Basis

Present invention is related to 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate prolonged efficacy acceptable for production of pharmaceutical compositions salts with common formula $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, where X^- is an acid anion selected from the group, which consists of mono-substituted fumarate acid, mono-substituted phosphoric acid, mono-substituted nitric acid, mono-substituted malenate acid and mono and/or di-substituted galactarate acid and orto acid.

This invention is related to the method of producing such salts to pharmaceutical formulations, which contain mentioned salts.

3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) propionate is disclosed in USA Patent No.4481218.

It is well known that 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate in its dihydrate form (this substance is known under its International Non-proprietary Name - Meldonium), is widely used as substance, which controls concentration proportions of carnitine and gamma-butyrobetaine, as well as the speed of beta-oxidation process of fatty acids in body (*Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I.* Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Review. // Trends Cardiovasc.Med. – 2002. – Vol. 12, N.6. – P. 275-279. *Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B.* The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz, 2002. – Vol. 27, N.7. – P. 621-636. Mildronate, Met-88. Drugs Fut. 2001, 26(1), p.82).

Due to these properties, Meldonium (registered with the trade mark of „MILDRONĀTS® MILDRONATE®, МИЛДРОНАТ®“) is extensively applied in medicine as an anti-ischemic un stress-protective drug if treating various cardio-vascular diseases and other pathologies connected with ischemisation of tissues (*R.S.Karpov, O.A.Koshelskaya, A.V.Vrublevsky, A.A.Sokolov, A.T.Teplyakov, I.Skarda, V.Dzerve, D.Klintsare, A.Vitols, U.Kalninsh, I.Kalvinsh, L.Matveya, D.Urbane.* Clinical efficacy and safety of Mildronate in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. Kardiologiya, 2000, Vol.6, - P.69-74.)

However the main shortage of Meldonium is that in the clinics it should be used 2-4 times a day due to half-elimination period for humans is 4-10 hours (*V.Dzerve.* Mildronāts. PAS “Grindeks”, 1999, p.12), though it is longer in trials on rats (*K.Yoshisue, Y.Yamomoto, K.Yoshida, M.saeiki, Y.Minami, Y.Esumi, Y.Kawaguchi.* Pharmacokinetics

and biological fate of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate dihydrate (MET-88), a novel cardioprotective agent, in rats. Drug Metabolism and Disposition, vol.28, No.6, 687-694).

Due to Meldonium crystal hydrate is not readily applicable for oral intake one time a day, the aim of this invention was to find out other pharmacologically acceptable forms of Meldonium compounds, which would be acceptable for application one time a day. It is known, that usually betaines of amino acids are relatively stabile in water. Due to this reason, to produce them using pharmaceutically acceptable acids, absorption and discharging of these salts, and pharmacokinetics and biological activity of the latter usually does not differ from that of the initial compound.

Pharmacokinetic features of the most part of Meldonium salts slightly differ from ones described for Meldonium dihydrate. Therefore, use of these salts for producing of pharmaceutical compositions seemingly has no advantage to Meldonium dihydrate.

To our surprise, we suddenly found that Meldonium salts of some pharmaceutically acceptable polybasic acids are an exception in this respect; although readily soluble in water, they essentially differ from Meldonium dehydrate by their pharmacodynamic properties.

It was an astounding discovery because no theoretical underpinning suggests any difference of Meldonium orotate or polybasic hydrogen salts, if readily soluble in water, by speed of absorption and discharge.

However, among aforementioned salts we managed to discover specific Medonium salts, pharmacokinetic and pharmodinamics, allows using them twice a day.

To produce such salts can be used following approaches. Meldonium dihydrate is dissolved in water or other appropriate solvent, an equimolar quantity of a polybasic acid selected from the group of fumaric acid, phosphoric acid, aspartic acid, citric acid, lactic acid, maleic acid, oxalic acid, or orotic acid (the latter is taken in semi-molar quantity) is added, and the mixture is stirred at temperature from 20 to 50 degrees Celsius till the corresponding salt is formed. At the second technological stage, Meldonium salts are evaporated to dryness if necessary. At the third technological stage, in case of need the obtained salts are re-crystallized from a suitable solvent.

The said salts can also be produced from the corresponding salts of Meldonium production intermediates, methyl- or ethyl-esters of 3(2,2,2,-trimethylhydrazinium) propionate, the latter being heated together with the corresponding acids in aqueous or

aqueous-alcoholic solutions, and subsequent treatment, exertion and purification being performed by analogy with the first method of preparation.

The following examples illustrate, however does not limit preparation of Medonium salts corresponding to present invention.

General method for producing of salt from meldonium dehydrate. Meldonium dihydrate and the acid are dissolved in small quantity of water at 40-50°C under stirring. The obtained solution is evaporated in vacuum at 40-50°C. Acetone or acetonitril is added to the formed mass (what predominantly is viscous syrup), and the mixture is grated. The precipitated crystalline mass is stirred in acetone or acetonitril during several hours, filtered off, washed with acetone or acetonitril, dried in vacuum at room temperature. The claimed invention is illustrated by, but not restricted to the following examples of salts obtained using the above method:

Meldonium orotate (1:1). T_m 211-214°C. 1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.56 (2H, t, CH_2COO^-); 3.29 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.18 (1H, s, $-CH=$). Finding, %: C 43.78; H 6.01; N 18.48. Computational, %: C 43.71; H 6.00; N 18.53.

Meldonium phosphate (1:1). T_m 158-160°C. 1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.60 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Finding, %: C 29.64; H 7.05; N 11.33. Computational, %: C 29.51; H 7.02; N 11.47.

Meldonium fumarate (1:1). T_m 140-142°C. 1H NMR spectrum, δ , ppm: 2.57 (2H, t, CH_2); 3.29 (2H, t, CH_2); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.72 (2H, s, $-CH=CH-$). Finding, %: C 45.46; H 6.94; N 10.72. Computational, %: C 45.80; H 6.92; N 10.68.

Meldonium oxalate (1:1). T_m 123-125°C. 1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.61 (2H, t, CH_2COO^-); 3.30 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Finding, %: C 40.86; H 6.82; N 11.78. Computational, %: C 40.68; H 6.83; N 11.86.

Meldonium maleate (1:1). T_m 98-100°C. 1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.60 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, NCH_2); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 6.35 (2H, s, $-CH=CH-$). Finding, %: C 45.93; H 6.95; N 10.65. Computational, %: C 45.80; H 6.92; N 10.68.

Meldonium orotate (2:1). T_m 148-150°C. 1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.49 (4H, t, CH_2COO^-); 3.27 (4H, t, CH_2N); 3.35 (18H, s, Me_3N^+); 6.18 (1H, s, $-CH=$). Finding, %: C 42.34; H 7.45; N 17.41. Computational, %: C 42.14; H 7.49; N 17.35.

Meldonium mucate (galactarate; 2:1; $\times H_2O$). T_m 152-154°C. 1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.46 (4H, t, $2 \times CH_2COO^-$); 3.26 (4H, t, $2 \times NCH_2$); 3.35 (18H, s, $2 \times Me_3N^+$); 3.98 un 4.31 – two singlets of low intensity, protons of mucic acid. Finding, %: C 42.13; H 7.58; N 10.77. Computational, %: C 41.53; H 7.75; N 10.76.

Meldonium pamoate (1:1; x H₂O). Meldonium dihydrate (5.46 g, 30 mmol) and pamoic acid (5.82 g, 15 mmol) are mixed with water and acetone (15 + 15 ml), the formed suspension is evaporated, 30–40 ml toluene is added to the residual viscous mass, it is grated, and evaporation is repeated. If the residue is insufficiently dry, treatment with toluene is repeated.

T_m 128–133°C (decomp.). ¹H NMR spectrum (DMSO-d₆), δ, ppm: 2.41 (2H, t, CH₂COO[−]); 3.14 (2H, t, CH₂N); 3.25 (9H, s, Me₃N⁺); 4.75 (2H, s, −CH₂-(pam.)); 7.12 (2H, t, H_{arom}); 7.26 (2H, td, H_{arom}); 7.77 (2H, d, H_{arom}); 8.18 (2H, d, H_{arom}); 8.35 (2H, s, H_{arom}). Finding, %: C 62,90; H 5,83; N 4,98. Computational, %: C 63,07; H 5,84; N 5,07.

Meldonium sulfate (2:1). *T_m* 180–182°C (decomp.). ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.60 (4H, t, 2 × CH₂COO[−]); 3.30 (4H, t, 2 × CH₂N); 3.35 (18H, s, 2 × Me₃N⁺). Finding, %: C 37.08; H 7.73; N 14.29; S 8.20. Computational: C 36.91; H 7.74; N 14.35; S 8.21.

Meldonium dichloroacetate (1:1). *T_m* 86–88°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.61 (2H, t, CH₂COO[−]); 3.31 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 6.05 (1H, s, −CHCl₂). Finding, %: C 35.13; H 5.85; N 10.10. Computational: C 34.92; H 5.86; N 10.18.

Meldonium mucate (galactarate; 1:1). *T_m* 152–154°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.47 (2H, t, CH₂COO[−]); 3.26 (2H, t, CH₂N); 3.35 (9H, s, Me₃N⁺); 3.71 and 3.98 – two singlets of low intensity, protons of the slightly soluble mucic acid. Finding, %: C 40.22; H 6.75; N 7,75%. Computational, %: C 40,22; H 6,79; N 7,86.

Meldonium fumarate (2:1). *T_m* 156–158°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.53 (4H, t, 2 × CH₂(mild)); 3.29 (4H, t, 2 × CH₂(mild)); 3.35 (18H, s, 2 × Me₃N⁺); 6.65 (2H, s, −CH=CH-(fum.ac.)). Finding, %: C 46.68; H 7.91; N 13.69. Computational, %: C 47.05; H 7.90; N 13.72.

Meldonium 2-aminoethane sulfonate (taurate; 1:1; ×1.5H₂O). *T_m* 190–193°C (with decomp.). ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.38 (2H, t, CH₂COO[−]); 3.18–3.30 (4H, m, NCH₂(meld.) + CH₂(taur.)); 3.34 (9H, s, Me₃N⁺); 3.42 (2H, t, CH₂(taur.)). Finding, %: C 32.40; H 8.16; N 13.98; S 10.60. Computational, %: C 32.21; H 8.11; N 14.08; S 10.75.

Meldonium maleate (2:1). *T_m* 104–106°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.54 (4H, t, CH₂COO[−]); 3.30 (4H, t, CH₂N); 3.35 (18H, s, Me₃N⁺); 6.42 (2H, s, −CH=CH−). Finding, %: C 46.59; H 7.88; N 13.50. Computational: C 47.05; H 7.90; N 13.72. Initial H₂O content in the sample was 1.3595%;

Meldonium L-(+)-aspartate (1:1; ×2H₂O). *T_m* 146–148°C. ¹H NMR spectrum (D₂O), δ, ppm: 2.49 (2H, t, CH₂COO[−]); 2.70–2.99 (2H, m, CH₂(asp.)) 3.27 (2H, t, CH₂N);

3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.95 (1H, dd, CHNH_2). Finding, %: C 37.71; H 7.85; N 13.03. Computational, %: C 38.09; H 7.99; N 13.33.

Meldonium creatinate (1:1; $\times 3\text{H}_2\text{O}$). T_m 227–228°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.38 (2H, t, CH_2COO^-); 3.03 (3H, s, $\text{NMe}_{(\text{creatin})}$); 3.22 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 3.92 (2H, s, $\text{NCH}_2(\text{creatin})$).

Meldonium sulfate (1:1). T_m 98–100°C. ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.62 (2H, t, CH_2COO^-); 3.31 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+). Finding, % C: C 29.23; H 6.57; N 11.17; S 13.10. Computational: C 29.50; H 6.60; N 11.47; S 13.13.

Meldonium magnesium succinate (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). (see Meldonium-magnesium tartrate). T_m 135–140°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.39 (2H, t, CH_2COO^-); 2.46 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{succin.ac.})$); 3.22 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

Meldonium magnesium citrate (1:1:1; $\times 2\text{H}_2\text{O}$). (see Meldonium-magnesium tartrate). T_m 195–200°C (decomp.). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.48 (2H, t, CH_2COO^-); 2.75 (4H, dd, $2 \times \text{CH}_2(\text{citr.})$); 3.26 (2H, t, CH_2N); 3.34 (9H, s, Me_3N^+). Finding, %: C 36.58; H 6.09; N 6.96.

Many of Meldonium salts even after repeated treatment with dry acetone and prolonged exposing to cold, form viscous syrup-like or vitreous masses, for instance:

Meldonium citrate (1:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.56 (2H, t, CH_2COO^-); 2.85 (4H, dd, $2 \times \text{CH}_2(\text{citr.})$); 3.28 (2H, t, CH_2N); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

Meldonium citrate (2:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.51 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$); 2.81 (4H, dd, $2 \times \text{CH}_2(\text{citr.})$); 3.26 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2\text{N}$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldonium succinate (1:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.51 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 2.60 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{succin.ac.})$); 3.27 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+).

Meldonium succinate (2:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.47 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{meldon.})$); 2.59 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{succin.ac.})$); 3.29 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.35 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldonium adipinate (2:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 1.55–1.70 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2(\text{adip.})$); 2.28–2.39 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2(\text{adip.})$); 2.45 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.24 (4H, t, $2 \times \text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.34 (18H, s, $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$).

Meldonium tartrate (1:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 2.57 (2H, t, CH_2COO^-); 3.29 (2H, t, $\text{CH}_2(\text{meldon.})$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.55 (2H, s, $\text{CH}(\text{tart.ac.})$).

Meldonium lactate (1:1). ^1H NMR spectrum (D_2O), δ , ppm: 1.33-1.48 (3H, m, $\text{Me}_{(\text{lact.ac.})}$); 2.50 (2H, t, CH_2COO^-); 3.26 (2H, t, $\text{CH}_{2(\text{mildr.})}$); 3.35 (9H, s, Me_3N^+); 4.21 (1H, kv, $\text{CH}_{(\text{lact.ac.})}$).

This invention relates also to prolonged efficacy pharmaceutical formulations containing at least one of the Meldonium salts described herein as pharmaceutical active and pharmaceutically acceptable solid or liquid excipients used in drug dosage form production. Solid formulations suitable for producing dosage forms of oral introduction as well as syrups and solutions containing the claimed salts and excipients are preferable.

The following non-limiting examples illustrate the pharmaceutical formulation of salts for solid formulation for manufacturing tablets:

Meldonium Prolonged efficacy salt

according to the invention	500 mg
Starch	20 mg
Talc	10 mg
Ca-stearate	1 mg
Total	531 mg

The following non-limiting examples illustrate composition suitable for producing capsules is the following:

Meldonium Prolonged efficacy

salt

according to the invention	500 mg
Lactose	66mg
Starch	26 mg
Talc	7 mg
Ca-stearate	3 mg
Total	602 mg

In case if the active(s) are introduced by injections or orally in form of drops, syrup or beverage, the pharmaceutical formulation, according to this invention, shall contain a Meldonium prolonged efficacy salt in a ratio of 0,5 to 60%, by weight, and a pharmaceutically admissible solvent, for example, distilled water, an isotonic, glucose, or buffer solution.

In case when the active substance(s) is (are) inserted into tablets, caplets, pills, granules, powders, or capsules, they shall contain a Meldonium salt from 0.5 to 5 gr. per tablet, caplet, pill, capsule or one portion of powder or granules.

FORMULA OF INVENTION

1. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate salts with general formula: $X-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, where X-is acceptable for pharmaceutical use acid anion, selected from the group consisting of acid orotate, hydrogen phosphate, hydrogen fumarate, hydrogen oxalate, hydrogen maleate, and/or hydrogen pamoate, orotate and galactarate, which differs from 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate dihydrate due to it is acceptable for production of pharmaceutical compositions applicable one time a day.
2. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly prolonged efficacy 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate hydrogen orotate
3. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly prolonged efficacy 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate hydrogen fumarate
4. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly prolonged efficacy 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate hydrogen phosphate
5. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly prolonged efficacy 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate hydrogen oxalate
6. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly prolonged efficacy 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate hydrogen maleate
7. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly prolonged efficacy 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate hydrogen pamoate
8. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly prolonged efficacy 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate orotate
9. A salt of claim 1, which differs due to it is hardly prolonged efficacy 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate galactarate
10. Salts with general formula: $X-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, where X-is acceptable for pharmaceutical use acid anion, selected from the group consisting of sulfate, dichloroacetate, hydrogen galactarate, fumarate, taurate, maleate, hydrogen aspartate, creatinate, hydrogen sulfate, magnesium succinate, hydrogen citrate, citrate, succinate, hydrogen succinate, adipinate, hydrogen tartrate and lactate, which differs from 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate dihydrate by increased thermal durability.
11. The pharmaceutical composition, due to along pharmaceutically acceptable carriers and (or) solvents, as the natural substances contains at least one 3-(2,2,2-

trimethylhydrazinium)propionate prolonged efficacy salt from claim 1.-10. 0.5-95%, by weight.

12. The pharmaceutical composition from claim 11, which differs as it is intended for oral or sublingual application and is in the form of tablets (with or without coating), capsules, caplets, dragees, granules, powder or solution, which contains 0.01- 5.0 g of the active system in every tablet, capsule, dragee, granule or powder dose, or also as a 0.5-40% solution or syrup for oral application.
13. The pharmaceutical composition according to claim 11 or claim 12, which differs as its pharmaceutically acceptable carriers are chosen from the group of substances, which consists of stearic acid and its salts, lactose, glucose, saccharose, starch, talc, vegetable oils, polyethylene glycols, microcrystalline cellulose, aerosil, aromatizers, flavoring agents, colorants, ethyl alcohol and water, used separately or in combinations.
14. The pharmaceutical composition according to claim 1-10, which differs as it is used for parenteral application and is in a solution for injection, which contains 5-40% by weight of the active system and a pharmaceutically acceptable solvent.
15. The pharmaceutical composition according to claim 14, which differs as it is used wherein the pharmaceutically acceptable solvent is selected from the group consisting of one or more of the following: distilled water, isotonic solution, buffer solution and glucose solution, used separately or in combinations.
16. The pharmaceutical composition according to claim 1-10, which differs as it is used for transcutaneous application of the active system in the form of an ointment, cream, gel, solution or plaster, which contains 0.5-40% by weight of the active system, and a pharmaceutically acceptable carriers.
17. The pharmaceutical composition according to claim 16, which differs as its pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of water, polyethylene glycols 400, 1500 and 4000, vegetable oils, fats, glycerine, preservatives, emulgators, stabilizers, porous polymer material, dimethylsulphoxide, alcohol and water, used separately or in combinations.
18. The pharmaceutical composition according to claim 1-10, which is used for rectal in form of suppositories or micro-clizmas, which contains 0.5-40% by weight of pharmaceutically acceptable carrier.
19. The pharmaceutical composition according to claim 18, which differs as its pharmaceutically acceptable carrier is selected from the group consisting of water,

polyethylene glycols 400, 1500 and 4000, vegetable oils, fats, glycerine, preservatives, emulgators and stabilizers, used separately or in combinations.

20. Salts according to the claim 1-10 production method, which differs as patentable salts are obtained from 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate dihydrate and corresponding pharmaceutically acceptable acid, then at temperature from 20-50°C mixing them in minimally possible amounts acceptable solvent, which is selected from the group of polar solvents, which consist of water, acetone or dimethylsulfoxide, and after the end of reaction disposing the end product and purifying with known technological approaches.

SUMMARY

Are described new 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate salts and their production approach, as well as pharmaceutical compositions on their basis. The general formula of the salt is: $X^- (CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$, where X^- is an hydrogen anion selected from pharmaceutically acceptable group of acids. Especially appropriate for production of different medical forms is practically non-higroscopic acid salts: fumarate acid, phosphate acid, orotate acid, oxalic acid, maleic acid, pamoic acid 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate salts, as well as 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate ortorate and galactarate. In the invention is described new phamaceutic compositions, which contain non-hygroscopic 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate salts for oral, preneterial, subcutane, transdewrmal and rectal application.

At the place of practice, in Riga, 21 Blaumana Street, on January 16, 2006 by me, Sworn Notary DACE ČAKLĀ, hereby conformity of this copy with the presented document is certified. There were no amendments, exclusions, additions, erasures and other peculiarities to the presented document. Document for certification has been presented by a sworn translator NADEŽDA KĻIMOVĪČA.

Sworn Notary does not inspect legality of the submitted documents issuance but inspects only accordance thereof with the presented documents (Notariate Law, Section 119).

Registered by No 1249

Collected:

the State Duty LVL 0,95
office remuneration LVL 5,70
VAT 18% LVL 1,03;
In total LVL 7,68.

L.S.

Sworn Notary

Dace Čaklā

I, a sworn translator NADEŽDA KĻIMOVĪČA, certify, that translation from Latvian to English is correct.

A sworn translator NADEŽDA KĻIMOVĪČA *[Signature]*

At the place of practice, in Riga, 21 Blaumana Street, on January 16, 2006 by me, Sworn Notary Dace Čaklā, hereby is certified that before me the signature was acknowledged to be her own by a sworn translator NADEŽDA KĻIMOVĪČA.

Documents whereon only authenticity of the signatures is certified have to be acknowledged to be private documents. Authenticity of signatures shall not be certified on the documents content whereof obviously being in conflict with the laws protecting public order, social morality or personal dignity. Sworn Notary shall familiarize herself with the document content only to the extent the said is required for determination of the above circumstances. Sworn Notary shall bear no responsibility for the document content (Notariate Law, Section 116).

Registered by No 1249

Collected:

the State Duty LVL 0,20
office remuneration LVL 2,25
VAT 18% from office remuneration LVL 0,41
In total LVL 2,86.



Sworn Notary

DACE ČAKLĀ

[Signature]



35 (thirty five) pages are
sewn and numbered

Sworn Notary

Dace Čaklā

[Signature]

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.